

PRODUCTION OF 2'-O-SUBSTITUTED-ADENOSINE-3',5'-CYCLIC PHOSPHORIC ACID OR ITS SALT

Publication number: JP3072493 (A)

Publication date: 1991-03-27

Inventor(s): IMAI JUNKO; KATAOKA SHIGEHIO; YAMATSUGU NOBUYUKI; KATO MOTOHIKO +

Applicant(s): KIKKOMAN CORP +

Classification:

- **International:** C07H19/213; C07H19/00; (IPC1-7): C07H19/213

- **European:**

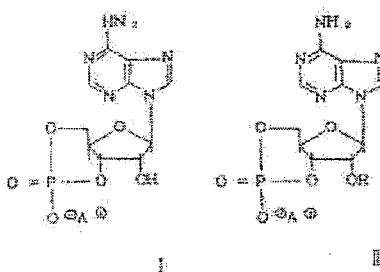
Application number: JP19890205631 19890810

Priority number(s): JP19890205631 19890810

Abstract of JP 3072493 (A)

PURPOSE: To obtain the title compound excellent in anti-inflammatory effect, platelet agglutination-inhibitive effect, vasodepressing activity, etc., by the reaction between adenosine-cyclic phosphoric acid (salt) and an organic halide under alkaline condition in the presence of crown ether.

CONSTITUTION: The objective compound of formula II can be obtained by the reaction of adenosine-3',5'-cyclic phosphoric acid (salt) of formula I [A<+> is H<+>, alkali (alkaline earth) metal ion, ammonium ion or organic ammonium ion] with an organic halide of formula RX (R is alkyl or aralkyl; X is halogen) under alkaline condition in the presence of crown ether. The amounts of the organic halide and crown ether to be used are pref. each 1-10 molar times based on the compound of the formula I, and the amount of the alkali to be used is pref. 5-10 molar times based on the compound of the formula I.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平3-72493

⑤Int. Cl. ⁵
C 07 H 19/213

識別記号 庁内整理番号
7822-4C

④③公開 平成3年(1991)3月27日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

④発明の名称 2'-O-置換-アデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩
の製法

②①特 願 平1-205631

②出 願 平 1 (1989) 8 月 10 日

⑫	発明者	今井 純子	千葉県野田市宮崎101-1	
⑫	発明者	片岡 茂博	千葉県野田市野田339番地	キッコーマン株式会社内
⑫	発明者	山次 信幸	千葉県野田市野田339番地	キッコーマン株式会社内
⑫	発明者	加藤 元彦	千葉県野田市鶴奉26-3	
⑭	出願人	キッコーマン株式会社	千葉県野田市野田339番地	

明 細 明 書

を、アルカリ条件下、かつクラウンエーテル存在
下で、一般式

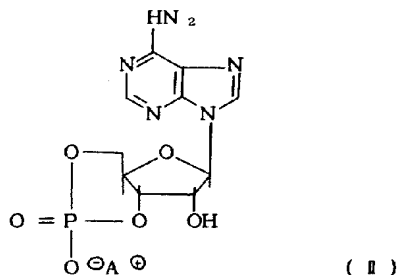
1. 発明の名称

2'-O-置換-アデノシン-3', 5'-環状リ
ン酸又はその塩の製法

RX ()

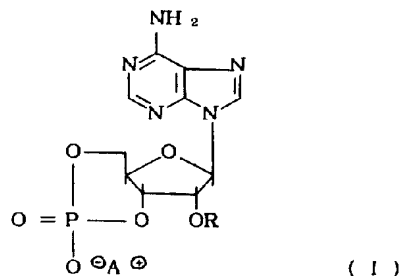
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中 A[⊕] は水素イオン、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す)で表わされるアデノシン-3', 5'-環状リン酸又はその塩

(式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す)で表わされる有機ハロゲン化合物と反応させることを特徴とする、一般式



(式中 R 及び A^⑨ は前記の意味を有する) で表わされる 2'-O-置換-アデノシン-3', 5'-

環状リン酸又はその塩の製法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、2'-O-置換-アデノシン-3',5'-環状リン酸（以下2'-O-置換-cAMP という）又はその塩の新規な製法に関する。

アデノシン-3',5'-環状リン酸（以下 cAMP という）及びその誘導体は、種々の生理活性を有し、生化学的試薬や医薬としていろいろな用途が期待されている。本化合物は抗炎症作用、血小板凝集阻害作用、血圧降下作用などの優れた薬理作用を有すると目される有用なものである。

〔従来技術〕

2'-O-メチル-cAMP の製法として、2'-O-メチルアデノシンを原料とし、オキシ塩化リンを作用させて 2'-O-メチルアデノシン-5'-フォスフェートとし、次いで 4-モルフォリン-N,N'-ジシクロヘキシルカルボキサミジンを用いて還元する方法（バイオケミストリー、12 巻、1010 ～ 1016 頁（1973 年））、cAMP にア

ルカリ水溶液中でヨウ化メチルを作用させる方法（バイオケミストリー、11 巻、4931 ～ 4937 頁（1972 年））などが知られている。

〔本発明が解決しようとする課題〕

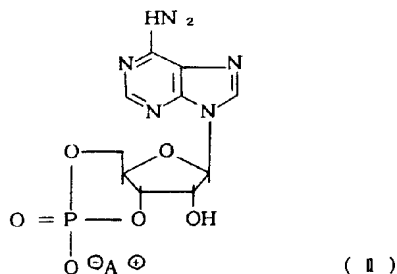
上記の方法では、いずれも操作が煩雑であるとか、中鎖や長鎖のアルキル基で 2'-OH 基を置換することができない。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、これらの欠点を解消すべく鋭意研究した結果、cAMP 又はその塩をアルカリ及びクラウンエーテル存在下で有機ハロゲン化合物と反応させることにより、中鎖、長鎖のアルキル基でも、cAMP 又はその塩の 2'-OH 基を容易に効率良く置換し得ることを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち本発明は、

一般式

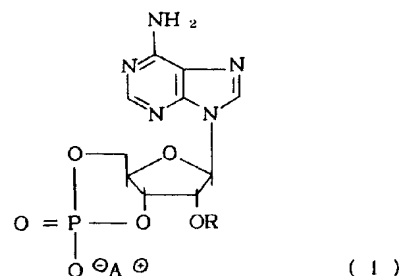


（式中 A[⊕] は水素イオン、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、アンモニウムイオン又は有機アンモニウムイオンを示す）で表わされる cAMP 又はその塩を、アルカリ条件下、かつクラウンエーテル存在下で、一般式



（式中 R はアルキル基又はアラアルキル基を示し、X はハロゲン原子を示す）で表わされる有

機ハロゲン化合物と反応させることを特徴とする、一般式



（式中 R 及び A[⊕] は前記の意味を有する）で表わされる 2'-O-置換-cAMP 又はその塩の製法である。

以下、本発明について詳しく説明する。

本発明の出発物質として用いられる cAMP 又はその塩は、例えば次のようにして製造される。アデニン、キシロース若しくはリボース及び無機リン酸塩を含む培地を用いて、ミクロバクテリウム属に属し、アデニン、キシロース若しくはリ

ボース及び無機リン酸塩とから cAMP を生産する能力を有する菌を培養し、培養物より cAMP を採取する（特許第 651781 号明細書参照）。

また cAMP 又はその塩は合成法などによっても得られる。

又は遊離の cAMP にアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩など、あるいは有機アミン好ましくはトリアルキルアミンを作用させると、cAMP のリン酸部におけるアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩など、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など、有機アンモニウム塩、例えばトリエチルアンモニウム塩、アンモニウム塩等を得ることができる。

一般式 (Ⅲ) で表わされる有機ハロゲン化物の R としては、炭素数 1 ～ 16、好ましくは 3 ～ 14 のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル

基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基などの直鎖状若しくはそれらの分枝状のアルキル基、アラアルキル基、例えばベンジル基、ニトロベンジル基、クロロベンジル基、メチルベンジル基、ハイドロキシベンジル基、アミノベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基などが挙げられる。

一般式 (Ⅱ) で表わされる cAMP 又はその塩と一般式 (Ⅲ) で表わされる有機ハロゲン化物との反応は、アルカリ条件下で、かつ、クラウンエーテル存在下で行なわせる。

アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素カルシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、水素化物、あるいは、例えばナトリウムメトキシドなどのアルコキシドなどが単独又は組み合わせて用いられる。

またクラウンエーテルとしては、例えば 18-クラウン-6、15-クラウン-5 などが用いられる。

この反応は溶媒中で行なわれる。溶媒としては水、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド類、酢酸エチルなどの有機カルボン酸のエステル類、ジメチルスルホキシドなどが単独又は 2 種以上の混合物として適宜用いられる。

一般式 (Ⅱ) で表わされる cAMP 又はその塩に対する一般式 (Ⅲ) で表わされる有機ハロゲン化物の使用量は、通常 1 ～ 20 倍モル、好ましくは 1 ～ 10 倍モルである。また、一般式 (Ⅱ) で表わされる cAMP 又はその塩に対するアルカリの使用量は、通常 2 ～ 20 倍モル、好ましくは 5 ～ 10 倍モルであり、クラウンエーテルの使用量は、通常 0.5 ～ 20 倍モル、好ましくは 1 ～ 10 倍モルである。

この反応は通常は用いる溶媒の沸点以下で行なわれるが、一般に 10 ～ 150 °C、好ましくは 40 ～ 100 °C の温度において、静置若しくは攪拌下に 1 時間以上、好ましくは 1 時間～ 4 日間行なわれる。

一般式 (Ⅰ) で表わされる目的化合物の 2'-O-置換-cAMP 又はその塩を単離、精製するには、例えばシリカゲル、アルミナ、イオン交換樹脂、活性炭などを用いるカラムクロマトグラフィ、再結晶法、pH 調整による析出法、食塩を用いる塩析法、有機溶媒を用いる抽出法などの精製法が単独で又は適宜組み合わせて用いられる。

なお、目的化合物の他に N⁶、2'-O-ジ置換-cAMP が生成する場合もあるが、このときの分離精製法としては、例えばシリカゲルのカラムや薄層クロマトグラフィ（展開溶媒：メタノール／クロロホルムなど）などを用いればよい。またシリカゲル薄層クロマトグラフィを用いる際には、その R_f 値は 2'-O-置換-cAMP に比し、

N⁶, 2'-O-置換-cAMP が大となる。

一般式(1)で表わされる cAMP の遊離酸に、例えばアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、あるいはアンモニウム又は有機アミン、例えばトリエチルアミン、トリブチルアミンなどの三級アミンを作用させることにより、環状リン酸部を対応する塩に導くことができる。

本発明により得られる一般式(1)で表わされる 2'-O-置換-cAMP 及びその塩の例としては、次のものが挙げられる。

2'-O-メチル-cAMP、2'-O-エチル-cAMP、2'-O-プロピル-cAMP、2'-O-イソブチル-cAMP、2'-O-ペンチル-cAMP、2'-O-ヘキシル-cAMP、2'-O-ヘプチル-cAMP、2'-O-オクタチル-cAMP、2'-O-ノニル-cAMP、2'-O-デシル-cAMP、2'-O-ウンデシル-cAMP、2'-O-ドデシル-cAMP、2'-O-トリデシル-cAMP、2'-O-テトラデシル-cAMP、2'-O-ペン

タデシル-cAMP、2'-O-ヘキサデシル-cAMP、若しくはこれらのアルキル基の分枝状のもの、2'-O-ベンジル-cAMP、2'-O-ニトロベンジル-cAMP、2'-O-クロロベンジル-cAMP、2'-O-メチルベンジル-cAMP、2'-O-ハイドロキシベンジル-cAMP、2'-O-アミノベンジル-cAMP、2'-O-2-フェニルエチル-cAMP、2'-O-3-フェニルプロピル-cAMP、並びにこれらのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩及び有機アンモニウム塩など。

本発明によれば、従来の方法では、cAMP の 2'-OH 基に導入することができない中鎖、長鎖のアルキル基でも、極めて容易に導入することができる。

[発明の効果]

本発明は、例えば抗炎症作用、血小板凝集阻害作用、血圧降下作用などの優れた薬理作用を有すると目される有用な 2'-O-置換-cAMP 又はその塩を極めて効率よく製造することができるも

のであり、産業上非常に有意義なものである。

[実施例]

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

実施例 1

2'-O-プロピル-cAMP のナトリウム塩の製造

水酸化カリウム 5.28 g を溶解した水溶液 30 ml に、cAMP 3.29 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 7.93 g 溶解したジオキサン 150 ml を添加する。次いで、n-プロピルブロマイド 5.45 ml を添加し、水浴中 50 °C で 6 時間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、粗結晶を得る。得られた粗結晶に少量のメタノールを加え、2N-水酸化ナトリウムを添加して溶解し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ(展開溶媒; メタノール/クロロホルム、容量比; 1:1)により分離精製し、目的化合物の UV 吸

収帯(Rf 値 0.57 付近)をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、2'-O-プロピル-cAMP のナトリウム塩が 1.38 g (収率 37.5%) 得られた。

この一部を水に溶解し、次いで 2N-塩酸で pH 2 とし、再結晶を行なった。

元素分析値: C₁₃H₁₈N₅O₆P・5/4 H₂O として

	C	H	N
測定値(%)	39.92	5.16	17.53
計算値(%)	39.65	5.25	17.78

UV : λ_{max} N⁺NaOH (ε) 258 (13200) nm

Rf 値: 0.42 [シリカゲル薄層クロマトグラフィ(展開溶媒; 0.1N 塩化アンモニウム: メタノール: アセトニトリル、容量比; 1:1:5)、以下の実施例においても同じ]

実施例 2

2'-O-ベンチル-cAMP のナトリウム塩の製造
水酸化カリウム 1.01 g を溶解した水溶液 10 ml に、cAMP 1.00 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 2.014 g 溶解したジオキサン 50 ml を添加する。次いで、n-ブチルブロマイド 1.30 ml を添加し、水浴中 50 °C で 2 日間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、粗結晶を得る。得られた粗結晶に少量のメタノールを加え、2N-水酸化ナトリウムを添加して溶解し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ（展開溶媒；メタノール／クロロホルム、容量比；4：6）により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯（Rf 値 0.5 付近）をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、2'-O-ベンチル-cAMP のナトリウム塩が 580 mg（収率 49.5 %）得られた。

この一部を水に溶解し、次いで 2N-塩酸で

圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、これを活性炭カラム（2.2 × 21 cm）に吸着させ、水洗後、メタノール／水／28 % 水酸化アンモニウム（容量比；10：10：1）を用いて溶出する区分を採取し、これを減圧乾固する。得られたカラメル状物質を少量のメタノールに溶解し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ（展開溶媒；メタノール／クロロホルム、容量比；35：65）により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯（Rf 値 0.3 付近）をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固する。これを水に溶解し、次いで 2N-塩酸で pH 2 に調整すると、2'-O-ベンチル-cAMP の結晶 1.13 g（収率 28.8 %）が得られた。

元素分析値：C₁₅H₂₂N₅O₈P・1/2 H₂O
として

pH 2 とし、再結晶を行なった。

元素分析値：C₁₄H₂₀N₅O₈P・5/4 H₂O
として

	C	H	N
測定値 (%)	41.29	5.29	16.90
計算値 (%)	41.23	5.56	17.17

UV : $\lambda_{max}^{1\% \text{ } 1\text{cm}}$ NaOH (ε) 258 (14100) nm

Rf 値：0.44

実施例 3

2'-O-ベンチル-cAMP の製造

水酸化カリウム 5.28 g を溶解した水溶液 30 ml に、cAMP 3.29 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 7.93 g 溶解したジオキサン 150 ml を添加する。次いで、n-アミルブロマイド 7.41 ml を添加し、水浴中 50 °C で 2 日間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減

	C	H	N
測定値 (%)	44.07	5.69	17.26
計算値 (%)	44.12	5.68	17.15

UV : $\lambda_{max}^{1\% \text{ } 1\text{cm}}$ NaOH (ε) 258 (14500) nm

Rf 値：0.46

実施例 4

2'-O-ヘプチル-cAMP のナトリウム塩の製造

水酸化カリウム 2.64 g を溶解した水溶液 15 ml に、cAMP 1.65 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 3.97 g 溶解したジオキサン 75 ml を添加する。次いで、n-ヘプチルブロマイド 4.70 ml を添加し、水浴中 60 °C で 1 日間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、粗結晶を得る。得られた粗結晶に少量のメタノールを加え、2N-水酸化ナトリウムを添加して溶解

し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ（展開溶媒；メタノール／クロロホルム、容量比；35：65）により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯（Rf 値 0.4 付近）をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固すると、2'-O-ヘプチル-cAMP のナトリウム塩が 1.34 g（収率 62.6 %）得られた。

この一部を水に溶解し、次いで 2N-塩酸で pH 2 とし、再結晶を行なった。

元素分析値：C₁₇H₂₈N₅O₆P・H₂O として

	C	H	N
測定値 (%)	46.12	6.35	15.37
計算値 (%)	45.84	6.34	15.72
UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$ (ε)	258 (13500) nm		
Rf 値	0.49		

分を採取し、これを減圧乾固すると、2'-O-テトラデシル-cAMP のトリエチルアミン塩が 1.15 g（収率 22 %）得られた。

この一部を水に溶解し、次いで 2N-塩酸で pH 2 とし、再結晶を行なった。

元素分析値：C₂₄H₄₀N₅O₆P・3/4 H₂O として

	C	H	N
測定値 (%)	53.76	7.70	12.76
計算値 (%)	53.47	7.76	12.99
UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{NaOH}}$ (ε)	258 (12000) nm		
Rf 値	0.55		

実施例 6

2'-O-ベンジル-cAMP の製造

水酸化カリウム 1.32 g を溶解した水溶液 60 ml に、cAMP 3.29 g を溶解し、これに 18-ク

実施例 5

2'-O-テトラデシル-cAMP のトリエチルアミン塩の製造

水酸化カリウム 5.28 g を溶解した水溶液 30 ml に cAMP 3.29 g を溶解し、これに 18-クラウン-6 を 7.93 g 溶解したジオキサン 150 ml を添加する。次いで、n-ミリスチルブロマイド 17.85 ml を添加し、水浴中 50 °C で攪拌する。さらに n-ミリスチルブロマイドを 3 日後に 5.95 ml 加えた。さらに反応液を 50 °C で 2 日間攪拌した後、反応液を 2N-塩酸で中和し、溶媒を減圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、粗結晶を得た。これにジクロロメタン 70 ml を加え、トリエチルアミンを添加して溶解し、水 200 ml で 2 回抽出する。ジクロロメタンを少容量に濃縮し、シリカゲル 30 g（クロロホルム中に詰める）カラム上にのせる。このカラムをクロロホルムで洗い、メタノール／クロロホルム（容量比；1：9～4：6）を用いて溶出する目的化合物を含む区

ラウン-6 を 2.64 g 溶解したジオキサン 150 ml を添加する。次いで、n-ベンジルブロマイド 1.19 ml を添加し、室温で 1 日間攪拌する。反応液を 2N-塩酸で中和した後、溶媒を減圧留去する。残留する油状物質を少量の水に溶解し、2N-塩酸を加えて pH 2 に調整し、粗結晶を得る。得られた粗結晶に少量のメタノールを加え、2N-水酸化ナトリウムを添加して溶解し、これをシリカゲル薄層クロマトグラフィ（展開溶媒；メタノール／クロロホルム、容量比；4：6）により分離精製し、目的化合物の UV 吸収帯（Rf 値 0.25 付近）をかき取り、メタノールで抽出し減圧乾固する。これを水に溶解し、次いで 2N-塩酸で pH 2 に調整すると、2'-O-ベンジル-cAMP の結晶 2.12 g（収率 50.7 %）が得られた。

元素分析値：C₁₇H₁₈N₅O₆P・1/2 H₂O として

	C	H	N
測定値(%)	47.61	4.23	16.20
計算値(%)	47.67	4.47	16.34

UV : λ_{max} 258 nm (14700) nm

Rf 値 : 0.47

特許出願人 キヤノン株式会社